



## 저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

치의과학박사 학위논문

미다졸람 또는 프로포폴을 이용하여 시행한  
자가진정조절법시 이산화탄소분압곡선의 분석

Analysis of capnogram during patient-controlled sedation  
with propofol or midazolam

2017 년 2월

서울대학교 대학원  
치의과학과 치과마취과학 전공

이 정 만

## 초록

**배경 및 목적:** 안전한 진정법을 위해서 이산화탄소분압곡선 (Capnogram) 감시의 중요성은 높아졌지만 호흡저하를 감지하는 데 있어서 높은 위양성과 같은 한계점이 존재한다. 따라서 보다 정교한 이산화탄소분압곡선 감시를 위한 알고리즘이 필요하다. 본 연구에서는 이산화탄소분압곡선 감시를 위한 알고리즘의 향상을 위하여 미다졸람 또는 프로포폴을 이용하여 시행한 자가조절진정법시 경비캐놀라를 통하여 얻어진 이산화탄소분압곡선을 분석하고자 하였다.

**방법:** 본 연구는 서울대학교치과병원에서 치과치료를 위한 자가진정조절법 개발을 위해 동 기관의 임상연구정보서비스에 등록된 연구 (KCT0001618)의 자료를 기반으로 하는 연구로 건강한 20세 이상의 성인 자원자 60명을 대상으로 취득된 자료를 분석하였다. 본 연구의 모태연구(KCT0001618)는 치과치료를 위한 자가진정조절법 (Patient-controlled Sedation, PCS)의 프로토콜 개발에 대한 연구로써 미다졸람 또는 프로포폴을 각기 다른 세 가지 주입방법을 이용하여 총 6개의 군으로 나눈 후 자가진정조절법을 시행하며 뇌파 및 혈액학적 지표를 관찰하는 연구이었다. 각 연구대상자에게 자가진정조절법을 통한 약물 주입이 시작된 시점으로부터 채득된 이산화탄소분압의 디지털자료 등을 신호분석처리 프로그램을 이용하여 분석 가능한 capnogram으로 변환시켰다. capnogram상에서 이산화탄소분압의 변화를 시간에 대한 차분을 이용하여 ‘capnographic expiratory time’, ‘capnographic inspiratory time’, 그리고 ‘capnographic I:E ratio (x of ‘1:x’)'를 정의한 후 각 연구대상자들의 호흡 패턴 변화에 따른 capnographic I:E ratio를 분석하였다. 호흡저하 (respiratory

depression)는 capnogram 분석상 30초 이상의 정상 이산화탄소분압 곡선 파형의 소실이 확인되거나 말초혈액산소포화도 상에서 90% 미만의 값이 기록된 경우로 정의하였다.

**결과:** 본 연구에서는 모태연구에 참여한 총 60명의 연구대상자들에 대한 자료가 분석되었다. 모든 연구대상자들에게서 capnographic I:E ratio를 ‘진정법을 위한 투약 전’, ‘진정법시 의식 구간’ 그리고 ‘진정법시 무의식 구간’으로 구분하였을 때, capnographic I:E ratio의 평균값들은 각각의 구간동안 1.10 (95% Confidence Interval [CI] = 1.04, 1.15), 1.09 (95% CI = 1.03, 1.15), 그리고 0.93 (95% CI = 0.89, 0.98)이었고, ‘진정법시 무의식 구간’의 capnographic I:E ratio가 다른 기간들에 비해 유의하게 적게 나타났다 ( $P < 0.001$ ). 호흡저하는 총 21명에서 49건이 관찰되었다. 호흡저하를 경험한 21명의 연구대상자들의 capnogram 분석에서 호흡저하 구간에서 정상호흡에 비하여 흡기 대비 호기시간의 비율에 대한 흠어짐(분산) 정도가 상승하는 것을 확인하였다 ( $0.71 \pm 0.69$  vs.  $0.17 \pm 0.10$ ,  $p = 0.002$ ).

**결론:** Capnogram의 정량화된 분석은 호흡저하의 진단기준을 보완할 수 있으며, 유의미한 산소포화도 감소를 예측하는 데 있어서 보다 향상된 결과를 보여줄 수 있다. 여러 한계점들로 인하여 더 많은 연구가 필요하겠지만, 장비의 개발 등으로 개선된 capnogram을 정성적으로 분석하여 정량화시킨다면, capnogram은 진정법 중 환자안전을 위한 감시법으로써 우수한 방법이 될 수 있을 것이다.

.....

**주요어:** Capnogram, capnographic I:E ratio, 진정법

**학번:** 2012-30625

## 목차

초록	i
목차	iii
도표 목록 (List of Tables)	iv
그림 목록 (List of Figures)	vi
서론	1
역사적 배경 및 연구목적	3
연구방법	5
연구결과	12
고안	32
결론	44
참고문헌	45
부록	51
영문초록 (Abstract)	56

## 도표 목록 (List of Tables)

Table 1. Group description and set-up of patient-controlled sedation (PCS) in each group -----	5
Table 2. Demographic data of patients according to administrated drug (Midazolam vs. Propofol)-----	12
Table 3. Demographic data of patients in 6 groups -----	13
Table 4. Sleep (Unconsciousness) numbers/time and Ce of PPF at LOC and ROC points during resting period and scaling treatment period in propofol groups -----	15
Table 5. Sleep (Unconsciousness) numbers/time and Ce of midazolam at LOC and ROC points during resting period and scaling treatment period midazolam groups -----	16
Table 6. Respiratory depression events at clinical status in each groups -----	19
Table 7. Effect-site target concentration (Ce) of propofol caused respiratory depression in propofol groups-----	21
Table 8. Effect-site target concentration (Ce) of midazolam caused respiratory depression in midazolam groups----	21
Table 9. Capnographic I:E ratio according to patient-controlled sedation and mental status in each drug use -----	27
Table 10. Capnographic I:E ratio according to patient-controlled sedation and mental status in each dose setting regardless of drug -----	28

Table 11. Comparison of mean and standard deviation of active E:I ratio between normal breathing status and respiratory depression status in 21 patients experienced respiratory depression -----	30
Table 12. Comparison of Approximate Entropy (ApEn) of capnographic I:E ratio between normal breathing status and respiratory depression status in 21 patients experienced respiratory depression -----	30
Table 13. RRa recording in apnea on capnogram according to rest/scaling status -----	31

## 그림 목록 (List of Figures)

Figure 1. Process of calculating ‘capnographic I:E ratio’ -----	9
Figure 2. Schematic of time when respiratory depressions occurred from initiating of unconsciousness during patient-controlled sedation -----	23
Figure 3. Distribution of capnographic I:E ratios of individual patient in each group -----	24
Figure 4. The mean of Individual’s capnographic I:E ratios according to patient-controlled sedation and mental status -----	26



## I. 서론

치과영역에서 뿐만 아니라 다양한 의료영역에서 진정법을 이용한 치료는 널리 이용되고 있다. 이러한 진정법을 이용한 진료에 있어서 항상 주의해야 할 부작용은 진정의 깊이를 다소 얇게 유지하여 발생하는 ‘효과 없음’이나 혹은 과도한 깊이의 진정으로 인해 발생하는 무호흡일 것이다. 통상적으로 진정법은 환자의 의식수준에 따라서 간헐적으로 약제를 투여하는 방법 또는 약제를 지속적으로 정맥내로 투여하는 방법을 써왔다. 하지만, 최근에는 소량의 약제가 지속적으로 정맥내로 투여되면서 환자가 필요시마다 본인이 버튼을 눌러서 설정되어 있는 덩이주사 용량이 일시적으로 투여되는 자가통증조절장치(Patient controlled analgesia, PCA)를 이용한 자가진정조절법 (Patient-controlled sedation, PCS) 형태의 진정법도 쓰이고 있다 [1-5].

진정법의 기본적인 목적은 약물 등의 투여를 통하여 환자가 느끼는 불편함을 최소화시키는 데 있기 때문에 ‘효과 없음’을 방지하여 환자의 만족도를 높이기 위해 임상가들은 그들의 역량 내에서 보다 깊은 진정을 꾀할 수 있는데, 이렇게 되면 호흡저하나 무호흡의 발생가능성을 높이게 된다. 무호흡이 발생하게 되면 시간이 지남에 따라 혈액 안의 산소함량은 감소하게 되고 이산화탄소는 증가하게 되는 데, 평소 수면무호흡증을 경험하던 환자에게서 그 정도가 경미한 호흡저하의 경우에는 호흡중추가 정상적으로 작동하게 되어 몸 안의 낮은 산소함량과 높은 이산화탄소분압이 호흡에 대한 강한 욕구를 유발시켜 여러 호흡근육들의 일시적인 큰 움직임으로 인해 호흡이 재개되는 경우가 대부분이다 [6,7]. 하지만, 진정법이 과도하여 이

러한 호흡중추가 제대로 작동하지 못하거나, 본디 수면무호흡증을 심하게 앓을 정도의 비정상적인 구조를 갖는 기도이상이거나 또는 호흡근의 근력 약화로 인하여 무호흡으로부터 호흡의 재개가 이루어지지 않는 경우에는 산소포화도가 지속적으로 감소하게 되어 심각한 상황을 초래할 수도 있다 [8,9].

## II. 역사적 배경 및 연구목적

1972년 처음 개발된 맥박 말초혈액산소포화도 측정 장치는 사실상의 의료계에서 혁명적인 진보였다. 이를 통해 전신마취 환자 등에 있어서 산소포화도를 감시하며 원활한 산소공급과 정상적인 호흡유지를 감시할 수 있게 되었으며, 호흡유지에 이상이 있는 경우에 있어 보다 빠른 대처를 통해 안전한 마취 관리를 수행할 수 있게 되었다. 하지만, 사람이 무호흡에 빠지게 되었을 때, 혈장에 녹아있던 소량의 산소와 폐포 안에 남아 있는 낮은 산소분압의 공기가 이용되어지는 관계로 무호흡에 빠진 시점으로부터 산소포화도는 보다 뒤늦게 떨어지게 되고 이는 의료진이 뒤늦게 무호흡을 발견하게 되는 이유가 된다 [10]. 이러한 이유들로 인해서 최근 의료계에서는 진정법을 시행하는 경우에 이산화탄소분압곡선의 감시 장비를 사용하는 것을 권고하고 있다 [11].

일부 연구에서는 capnogram을 이용한 호흡감시가 높은 위양성률이나 위음성률을 보이기 때문에 임상적 이용에 대한 확실한 가이드라인으로써 유용하지 못한다고 하였다 [12]. 하지만, 이들 연구에서는 capnogram에서의 호기말 이산화탄소분압의 변화와 capnogram상의 무호흡에 대한 분석만을 하였을 뿐 호흡에 따른 실시간 capnogram의 waveform에 대한 분석은 하지 못하였었다. 실제로 지금까지 capnogram 을 통한 환자감시는 주로 감시하는 의료인이 직접 시각적인 정보를 파악하는 정성적인 분석에 의한 것이었기 때문에 동일한 비정상적인 capnogram의 형태라 할지라도 의료인간에 서로 다른 진단을 할 가능성이 크고, 특히나 전신마취가 아닌 경우에 얻어지는 capnogram의 정성적인 정보를 정량화하기에는 기술적

진보가 이루어지지 않았기 때문이었다 [13]. 이러한 이유는 전신마취시 폐쇄된 호흡회로를 이용하는 반면 전신마취 이외의 경우에는 그러하지 못하기 때문에 과거에는 기술적으로 전신마취시와 같은 수준의 정형화된 형태의 capnogram을 보여줄 수 없었으나, 최근 미세흐름 (microstream)을 이용한 호흡가스 추출이 정교해지고 이의 분석을 통하여 capnogram의 정확성이 향상되었기 때문에 [14], 진정법시 나타나는 capnogram을 신호처리 프로그램을 통하여 분석한다면 capnogram의 임상적 이용에 대한 가이드라인을 제시해 줄 수 있을 것이고, 이것은 환자 안전을 향상시킬 수 있는 방법이 될 것이다.

본 연구에서는 스케일링을 받는 건강한 자원자를 대상으로 미다졸람 또는 프로포폴을 이용하여 자가진정조절법을 이용한 진정법시 예측된 약물 농도에 따른 의식과 호흡의 변화와 그에 따른 이산화탄소분압곡선의 특징 변화에 대하여 알아보고자 하였다.

### III. 연구방법

본 연구의 모태연구인 연구(KCT0001618)의 연구방법은 [Appendix]와 같았다.

본 연구에서 사용한 약제로는 미다졸람 (Midazolam, 부광약품(주))을 50 cc 주사기에 생리식염수를 이용하여 0.5 mg/ml 농도로 희석하여 사용하였고, 2% 프로포폴 (Prezofol, 프레지니우스 카비)을 사용하였다.

60명의 자원자를 무작위로 6개의 군으로 배정하였고 각 군에 속한 연구대상자들은 [Table 1]에서와 같이 자가진정주입기구인 Perfusor Space (B.Braun Mesungen AG, Germany)를 사용하였으며, 초기 부하용량 (loading dose)과 기본 주입량 (basal infusion rate)은 설정하지 않았다.

Table 1. Group description and set-up of patient-controlled sedation (PCS) in each group

Dose	Midazolam (N = 30)	Propofol (N = 30)
Low_dose (N = 10, respectively)	Bolus dose : 0.002 mg/kg Lock-out time : 1 min	Bolus dose : 0.1 mg/kg Lock-out time : 1 min
Middle_dose (N = 10, respectively)	Bolus dose : 0.01 mg/kg Lock-out time : 1 min	Bolus dose : 0.3 mg/kg Lock-out time : 1 min
High_dose (N = 10, respectively)	Bolus dose : 0.02 mg/kg Lock-out time : 3 min	Bolus dose : 0.5 mg/kg Lock-out time : 3 min

모태연구의 연구방법에서와 같이 환자는 정해진 시간마다 (9-11 초 간격) 지속적으로 헤드폰에서 자가진정주입기구의 버튼을 누르라는 쉬운 음성 명령을 듣게 되는데, 연구 참여 전에 이 명령에 대한 반응을 교육받았으므로, 음성명령에 대한 환자의 반응 유무에 따라 6번 이상 연속적으로 음성명령을 이행하지 않은 경우를 ‘무의식 상태’, 그렇지 않은 경우를 ‘의식 상태’으로 평가하였다. 이 때, ‘무의식 상태’의 진입 시점들을 ‘무의식 지점’ (loss of consciousness (LOC) point) 으로 하였고, 환자가 무의식 상태에서부터 의식을 회복하여 다시 음성명령에 따라 버튼을 누르기 시작하는 시점들을 ‘의식 회복 지점’ (recovery of consciousness (ROC) point)으로 하였다.

모든 연구 대상자들은 [Table 1]과 같은 방법에 의하여 자가진정주입기구를 통한 약물 주입이 이루어졌고, 모태연구의 프로토콜에 따라 연구 전반부에는 어떠한 치료 없이 음성명령에 따른 연구대상자들의 반응상태를 관찰하였고, 연구 후반부에는 동일한 자가진정주입기구 설정 및 음성명령과 함께 치석제거술을 시행하였다. 약물이 주입되기 전에 모든 연구대상자들은 비침습적 혈압, 심전도, 말초혈액 산소포화도 (peripheral oxygen saturation, SpO<sub>2</sub>), Bispectral Index, 64 채널 뇌파 (electroencephalogram, EEG), 음향호흡수 (acoustic respiratory rate, RRa) 들을 측정하여 감시하기 위한 장비들을 부착하였다. RRa는 연구대상자의 우측 경부의 기관 바로 인접부위에 감시 장비 (RRa<sup>TM</sup>, Masimo Corp., Irvine, CA, USA)를 부착하여 감시하였다. 그리고 경비 캐놀라를 통한 이산화탄소분압을 모니터하였으며, 분당 3L의 산소를 경비 캐놀라를 통하여 공급하였다. 호흡에 따른 호흡가스추출과 이로부터의 이산화탄소분압을 측정하기 위하여 한 쪽 비강으로는 산소를 공급하고, 다른 쪽 비강으로는 호흡 중

이산화탄소를 추출할 수 있는 경비 캐놀라인 3469DU-00 LoFlo™ CO<sub>2</sub> sampling O<sub>2</sub> delivery nasal cannula (Respironics Co. Inc, MN, US)와 미세가스표본 추출을 이용한 측류 이산화탄소 감시 장비인 LoFlo™ CO<sub>2</sub> Sensor (Respironics Co. Inc, MN, US)를 사용하였다. 이산화탄소분압의 획득과정은 우선 산소를 분당 3L의 속도로 공급하면서 이산화탄소를 감지할 수 있는 경비 캐놀라를 연구대상자의 비강과 인중부위에 거치한 후 LoFlo™ CO<sub>2</sub> Sensor를 통해 Bionet BM7 monitor (Bionet Co., Seoul, Korea)에 단자를 연결한 후 컴퓨터에 설치한 BM Central II 프로그램 (Bionet Co., Seoul, Korea)을 이용하여 1초 간격으로 이산화탄소분압 값을 컴퓨터에 저장하도록 하고, capnogram은 컴퓨터 화면에 나오는 그래프를 75Hz로 컴퓨터에 저장하도록 하였다.

각 연구대상자들의 시간에 따른 프로포폴의 혈중 농도 및 효과처 농도 (target-site effect concentration, Ce)의 계산은 Schnider model을 사용하였고 [15,16], 미다졸람의 혈중 농도 및 효과처 농도는 ‘단순 3구획 모델’을 사용하여 시뮬레이션 프로그램을 이용하여 계산하였다 [17,18].

이산화탄소분압의 디지털자료 등을 MATLAB® (MathWorks Inc. Natick, USA) 프로그램을 이용하여 capnogram으로 전환시켰다.

각 피험자에게 모든 모니터링이 시작된 시점으로부터 capnogram을 분석 기술하며, 시간 일치를 적용한 모든 감시 장비로부터 모든 capnogram과 같은 시간대의 약물의 효과처 농도, 말초혈액산소포화도의 값을 확인한다. 호흡 저하 (Respiratory depression)는 capnogram 상에서 30초 이상의 무호흡이 있거나, 90% 미만의 산소포화도 값이 나타난 경우로 정의하였다 [12,19-21].

Capnogram의 분석 방법은 다음과 같다.

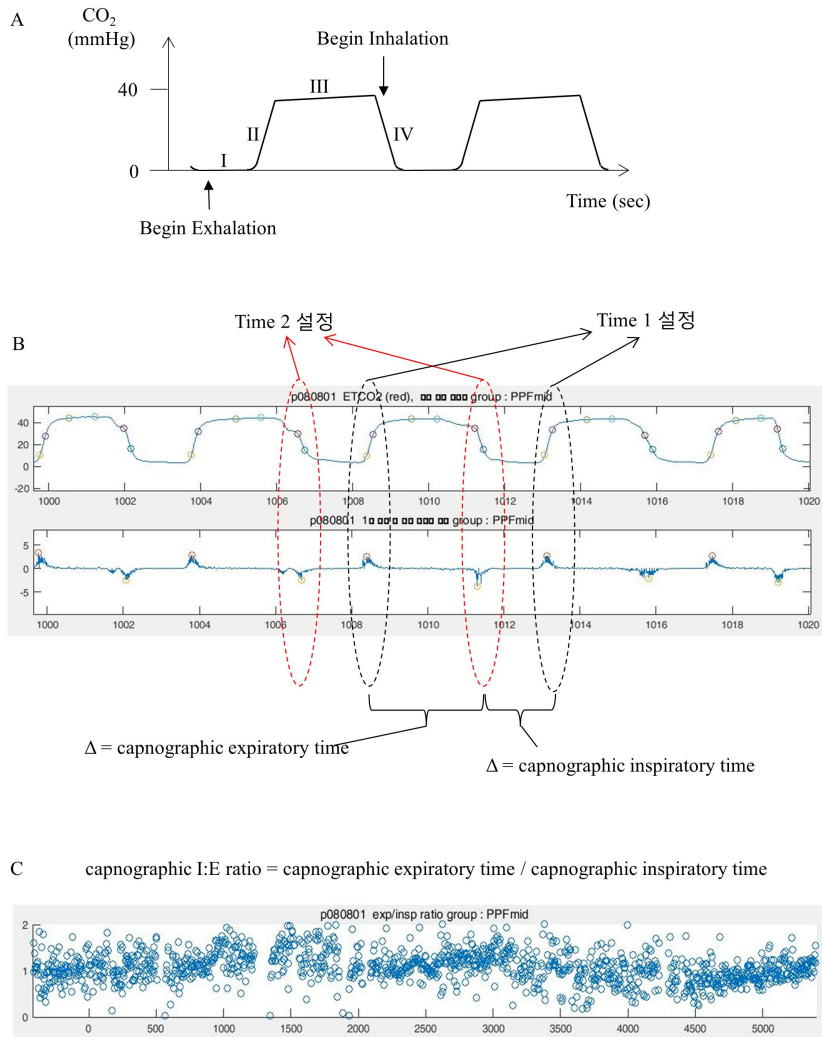
1. 디지털 신호로 변환된 capnogram 상에서 호기 중 이산화탄소분압의 값이 상승하는 phase II의 slope에서 기울기의 최댓값이 측정되는 시점 (time 1)과 이산화탄소분압의 값이 하강하는 phase IV의 slope에서 기울기가 음으로 최대인 시점 (time 2)를 MATLAB® 프로그램을 이용하여 차분하여 구한다. (Fig. 1A, Fig. 1B)

여기서, 뒤이어 따라오는 capnogram의 time 1에서 바로 직전의 capnogram의 time 2를 뺀 시간을 ‘capnogram상 흡기 시간’ (capnographic inspiratory time, cTi)이라고 정의하고, 임의의 한 capnogram의 time 2 에서 time 1을 뺀 시간을 ‘capnogram상 호기 시간’ (capnographic expiratory time, cTe) 이라고 정의한다.

이제, 각각의 capnogram에서 time 1 이 찍힌 시점에서의 바로 앞의 구하여진 cTe 과 cTi 의 시간 비율 ( $cTe/cTi$ )를 ‘capnogram상 흡기:호기 시간비율’ (capnographic I:E ratio, [x of ‘1:x’, 이후 capnographic I:E ratio 값으로써 x값을 말한다.]) 라고 정의하여 신호처리를 통하여 관찰된 모든 호기와 흡기에 대한 capnographic I:E ratio를 구한다. (Fig. 1C)



Figure 1. Process of calculating ‘capnographic I:E ratio (x of 1:x)’



A. Normal capnogram has four phases of waveform. In Phase I, exhalation begins and only gas is exit from dead-space of airway such as oral and nasal cavity and main trachea. Therefore, partial

pressure of carbon dioxide does not increase. In phase II, partial pressure of carbon dioxide increase steeply, which represents the mixing of air in dead-space and in gas exchanging space of airway. In phase III, sustained exhaled gas from gas exchanging space, such as alveolar, continues. In phase IV, inhalation starts which results steep decrease of partial pressure of carbon dioxide. B. Pointing of ‘capnographic expiratory time’ and ‘capnographic inspiratory time’ by differentiating capnogram. C. Calculated ‘capnographic I:E ratio’s

2. 이렇게 구하여진 capnogram상의 특징들에 대하여 각 군 간에 따른 차이와 호흡 상태에 따른 차이가 있는 지를 알아보았다.

먼저, 각 6개의 군들에 속한 각 10명의 연구대상자들로부터 신호처리를 통하여 얻어진 capnogram으로부터 capnographic I:E ratio 에 대한 개개인들의 평균값들을 구하였다.

이후, 모든 환자들에게서 진정법을 위한 투약 시작 시점과 음성 자극에 대하여 연구대상자가 자가진정조절장치의 버튼을 누르는 반응을 바탕으로 하여 ‘진정법을 위한 투약 전 구간’ (Before PCS), ‘진정법시 의식 구간’ (Consciousness during PCS), 그리고 ‘진정법시 무의식 구간’ (Unconsciousness during PCS) 으로 나누어 각각의 구간에 대한 capnographic I:E ratio 의 평균을 구하였다.

진정법시 capnogram을 감시한 경험이 10년 이상 있는 본 연구자가 신호처리를 통하여 얻어진 각 연구 대상자들에 대한 capnogram을 3번 이상 검토하여 30초 이상의 호흡이 없었던 지점을 확인하여

무호흡이라고 판단하였고, 이러한 관찰된 무호흡들과 함께 디지털 값으로 추출된 말초혈액산소포화도 결과상에서 90% 미만의 값이 측정된 경우들을 호흡저하로 판단하였다. 호흡저하를 경험한 환자들에게서 이렇게 확인된 호흡저하 구간들에서의 capnographic I:E ratio 값들과 정상적인 호흡구간에서의 capnographic I:E ratio 값들을 비교하였다.

또한, 호흡저하를 겪은 환자들에서 호흡저하구간과 안정적인 호흡구간에서 나타난 capnographic I:E ratio 에 대한 근사 엔트로피 (Approximate Entropy, ApEn)를 구하여 비교하였다. ApEn의 계산은 Pincus 등이 제시한 방법을 이용하였으며 매립차원  $m = 2$ , 상태 공간을 등분하는 변수인  $r$ 의 값은 분석 대상인 capnographic I:E ratio에 대한 표준편차 SD에 대하여  $r = 0.2SD$  로 하여 분석하였다. [22]

Capnogram상에서 확인된 무호흡 구간들에 대하여 동시간대의 RRa를 확인하였고, RRa 상에서 무호흡이 관찰되었는지 확인하였다.

통계방법은 연속변수는 평균  $\pm$  표준편차로 기술하였으며, 명목변수는 빈도 (%)로 기술하였다. 연속변수에 대하여서 군간 비교는 student t-test 또는 일원배치분산분석 (ANOVA)을 사용하였으며 필요시 Bonferroni test를 이용하여 사후분석 하였다. 명목변수에 대한 군간 비교는 chi-test 또는 exact chi-test를 이용하여 분석하였다. 유의수준 0.05 미만인 것을 유의하다고 평가하였다.

#### IV. 연구결과

총 본 연구에서는 모태연구에 참여한 총 60명의 연구대상자들의 자료가 분석되었다. 60명은 각각 10명씩 자가진정조절법을 위하여 프로포폴 또는 미다졸람을 각기 다른 용량으로 투여 받았으며 이들 연구대상자들에 대한 신체적 특성은 [Table 2, 3] 와 같으며 그룹 간 유의한 차이는 없었다.

Table 2. Demographic data of patients according to administrated drug (Midazolam vs. Propofol)

	Midazolam (N = 30)	Propofol (N = 30)	<i>P</i>
Gender (F/M)	9/21	6/24	0.371
Age (yr)	26.1 ± 2.8	27.6 ± 7.1	0.274
Height (cm)	172.3 ± 6.4	172.4 ± 8.7	0.987
Body weight (kg)	68.4 ± 11.3	69.8 ± 14.1	0.675
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.0 ± 3.0	23.1 ± 3.2	0.888

Data were presented by mean ± standard deviation.

Table 3. Demographic data of patients in 6 groups

	Sex F/M	Age (yr)	Height (cm)	Body weight (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
MDZ_low (N = 10)	4/6	26.0 $\pm$ 2.5	170.4 $\pm$ 5.7	65.6 $\pm$ 11.0	22.6 $\pm$ 3.6
MDZ_mid (N = 10)	3/7	27.1 $\pm$ 3.8	172.6 $\pm$ 7.7	65.8 $\pm$ 12.5	22.0 $\pm$ 2.6
MDZ_high (N = 10)	2/8	25.2 $\pm$ 1.6	174.0 $\pm$ 5.8	73.9 $\pm$ 9.0	24.4 $\pm$ 2.6
PPF_low (N = 10)	1/9	25.3 $\pm$ 2.6	174.5 $\pm$ 6.6	73.0 $\pm$ 14.7	23.2 $\pm$ 3.6
PPF_mid (N = 10)	1/9	28.5 $\pm$ 5.0	172.3 $\pm$ 7.7	70.7 $\pm$ 12.2	23.7 $\pm$ 3.0
PPF_high (N = 10)	4/6	29.1 $\pm$ 10.9	170.3 $\pm$ 11.5	65.8 $\pm$ 15.7	22.4 $\pm$ 3.2

Data were presented by number or mean  $\pm$  standard deviation.

[Table 4]와 [Table 5]는 각각 프로포폴과 미다졸람을 투여 받은 군에서 휴지기과 치석제거술을 시행하는 동안에 총 무의식 (수면) 상태를 경험한 횟수와 일회 평균 무의식 구간의 시간, 그리고 무의식 상태로 진입하는 시점과 의식이 회복되는 시점에서의 효과처 농도를 나타낸다.

Table 4. Sleep (Unconsciousness) numbers/time and Ce of PPF at LOC and ROC points during resting period and scaling treatment period in propofol groups

Status		PPF_low (N = 38)	PPF_mid (N = 54)	PPF_high (N = 35)	<i>P</i>
Resting	Total sleep number	39	42	36	
	Mean sleep time (s)	205 ± 137	301 ± 277	448 ± 303	< 0.001
	Ce_LOC (µg/mL)	1.23 ± 0.45	2.49 ± 0.62	2.32 ± 0.81	< 0.001
	Ce_ROC (µg/mL)	0.80 ± 0.46	1.23 ± 0.64	0.94 ± 0.75	0.008
Scaling	Total sleep number	38	54	35	
	Mean sleep time (s)	105 ± 48	188 ± 108	289 ± 189	< 0.001
	Ce_LOC (µg/mL)	1.54 ± 0.30	2.83 ± 0.57	2.61 ± 0.63	< 0.001
	Ce_ROC (µg/mL)	1.22 ± 0.27	1.92 ± 0.63	1.41 ± 0.55	< 0.001

Ce, effect-site target concentration; LOC, loss of consciousness; ROC, recovery of consciousness. Statistical analysis was performed by ANOVA and post-hoc comparison was performed by Bonferroni test.

Table 5. Sleep (Unconsciousness) numbers/time and Ce of midazolam at LOC and ROC points during resting period and scaling treatment period midazolam groups

Status		MDZ_low (N = 38)	MDZ_mid (N = 54)	MDZ_high (N = 35)	<i>P</i>
Resting	Total sleep number	44	34	33	
	Mean sleep time (s)	282 ± 287	806 ± 556	710 ± 566	< 0.001
	Ce_LOC (µg/mL)	0.025 ± 0.014	0.043 ± 0.031	0.059 ± 0.033	< 0.001
	Ce_ROC (µg/mL)	0.026 ± 0.013	0.049 ± 0.031	0.069 ± 0.032	< 0.001
Scaling	Total sleep number	15	36	40	
	Mean sleep time (s)	252 ± 305	339 ± 350	454 ± 691	0.391
	Ce_LOC (µg/mL)	0.057 ± 0.013	0.096 ± 0.035	0.122 ± 0.050	< 0.001
	Ce_ROC (µg/mL)	0.054 ± 0.013	0.099 ± 0.031	0.122 ± 0.049	< 0.001

Ce, effect-site target concentration; LOC, loss of consciousness; ROC, recovery of consciousness. Statistical analysis was performed by ANOVA and post-hoc comparison was performed by Bonferroni test.



[Table 4]의 결과에 대한 Bonferroni 사후 검정에서 스케일링 이전의 휴지기에서 무의식에 진입하기 위해 필요한 프로포폴의 효과처 농도가 자가진정조절법의 설정이 저용량으로 설정된 군에서 중등도 용량과 고용량으로 설정된 군들에 비해서 유의하게 낮았으며 ( $P < 0.001$ ), 무의식에서 의식 상태로 회복할 때의 효과처 농도는 저용량 군에서 중등도 용량 군에 비해서 더 낮았다 ( $P = 0.007$ ). 또한, 스케일링 동안에는 무의식에 진입하기 위해 필요한 프로포폴의 효과처 농도가 자가진정조절법의 설정이 저용량으로 설정된 군에서 중등도 용량과 고용량으로 설정된 군들에 비해서 유의하게 낮았으며 ( $P < 0.001$ ), 무의식에서 의식 상태로 회복할 때의 효과처 농도는 중등도 용량 군에서 저용량 군과 고용량 군들에 비해 유의하게 높았다 ( $P < 0.001$ ). [Table 5]의 결과에 대한 Bonferroni 사후 검정에서는 휴지기에서 무의식에 진입하기 위해 필요한 미다졸람의 효과처 농도가 자가진정조절법의 설정을 저용량으로 설정한 군에서 중등도 용량과 고용량으로 설정한 군들에 비해서 유의하게 낮았으며 ( $P < 0.001$ ), 의식 상태로 회복하는 시점의 미다졸람의 효과처 농도도 저용량으로 설정한 군에서 중등도 용량과 고용량으로 설정한 군들에 비해서 유의하게 낮았다 ( $P < 0.001$ ). 미다졸람을 투여한 군에서는 스케일링 시에도 사후검정상 같은 결과를 보였다 ( $P < 0.001$ ).

자가진정조절장치의 설정에 상관없이 프로포폴을 투여 받은 연구 대상자들이 자가조절진정법이 시작된 이후 의식이 소실되는 효과처 농도는  $2.21 \pm 0.82 \mu\text{g/mL}$  이었고, 미다졸람을 투여 받은 연구대상자들이 의식이 소실되는 효과처 농도는  $0.68 \pm 0.48 \mu\text{g/mL}$  이었다.

본 연구에 참여하여 분석이 완료된 60명의 연구대상자들 중에서 총 15명이 30초 이상의 무호흡을 1번 이상 경험하였으며, 총 21건의 30초 이상의 무호흡이 관찰되었다. 또한, 총 14명이 90% 미만의 산소포화도 저하를 경험하였고, 총 38건의 산소포화도 저하들이 관찰되었다. 따라서 본 연구에서 정의한 호흡저하 (respiratory depression)은 총 21명에서 49건이 관찰되었다 (Table 6). 이들 49건의 호흡저하들 중에서 11건이 미다졸람을 투여 받은 연구대상자들에게서 발생하였으며, 38건은 프로포폴을 투여 받은 연구 대상자들에게서 발생하였다. 또한, 이들 49건의 호흡저하들 중에서 16건은 치석제거술 단계에서 발생하였으며, 33건은 치석제거술 이전의 휴지기 상태에서 발생하였다. 그리고 90% 미만의 산소포화도가 나타난 38건의 경우 중에서 30초 이상의 무호흡이 선행한 경우는 11건이었으며 나머지 27건의 경우에는 30초 미만의 무호흡이거나 무호흡을 동반하지 않는 저호흡이 선행하였다. 이렇게 90% 미만의 산소포화도가 나타난 38건의 경우에 대하여 선행한 호흡이상으로부터 약  $42.4 \pm 16.3$  초가 지난 후에 산소포화도가 89%까지 떨어졌다.

Table 6. Respiratory depression events at clinical status in each groups

Status	Type of RD	MDZ low	MDZ mid	MDZ high	PPF low	PPF mid	PPF high
Resting	Apnea only	0	0	0	1	5(1)	2
	Desaturation only	2	0	2	7	5	3(1)
	Both	0	2(1)	0	0	3	1
Scaling	Apnea only	0	0	0	1(1)	1	1
	Desaturation only	2(1)	0	0	0	5	1
	Both	0	1	2	0	2	0

RD, respiratory depression. ‘Apnea only’ represented apnea more than 30 seconds without desaturation ( $\text{SpO}_2 < 90\%$ ). ‘Desaturation only’ represented desaturation ( $\text{SpO}_2 < 90\%$ ) without previous event of apnea more than 30 seconds. ‘Both’ represented any event of desaturation ( $\text{SpO}_2 < 90\%$ ) combined with apnea more than 30 seconds. The number in the blank represented the number of any event during consciousness status of patients.

의료진이 기도 확보를 위해 조치를 취해야 할 만큼의 심각한 호흡저하는 발생하지 않았으며, 발생한 모든 호흡저하나 산소포화도 감소는 자발적으로 회복되었다.

본 연구에서 나타난 49건의 respiratory depression이 나타난 경우 호흡이상이 시작된 시점에서의 약물의 효과처 농도는 [Table 7, 8]과 같다. 프로포폴을 투여 받은 연구대상자들에서는 중간용량이 주입되게 설정된 자가조절진정법이 시행된 군에서 호흡저하를 일으키는 프로포폴의 효과처 농도가 저용량 군에 비하여 유의하게 높았으며 ( $P < 0.001$ ), 미다졸람을 투여 받은 연구대상자들에서 역시 중간용량이 주입되게 설정된 자가조절진정법이 시행된 군에서 호흡저하를 일으키는 미다졸람의 효과처 농도가 저용량 군에 비하여 유의하게 높았다 ( $P = 0.003$ ).

Table 7. Effect-site target concentration (Ce) of propofol caused respiratory depression in propofol groups.

	PPF_low	PPF_mid	PPF_high	<i>P</i>
Number of RD	9	21	8	
Ce	1.49 ± 0.19	2.70 ± 0.77	2.17 ± 0.83	<0.001

RD, respiratory depression; Ce, effect-site target concentration. Statistical analysis was performed by ANOVA and post-hoc comparison was performed by Bonferroni test.

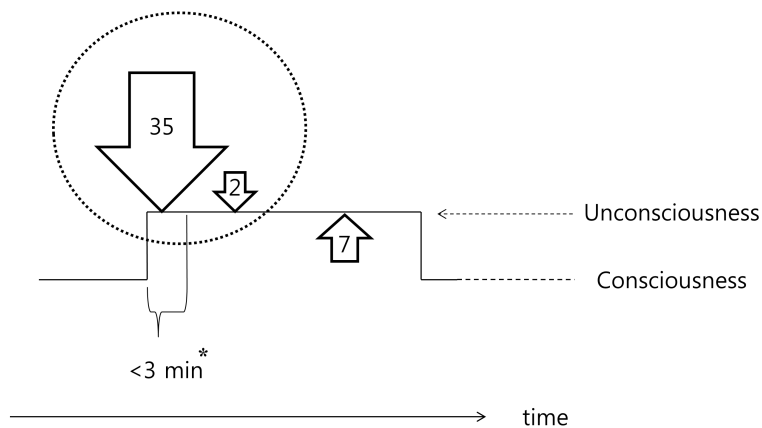
Table 8. Effect-site target concentration (Ce) of midazolam caused respiratory depression in midazolam groups.

	MDZ_low	MDZ_mid	MDZ_high	<i>P</i>
Number of RD	4	3	4	
Ce	0.042 ± 0.042	0.173 ± 0.033	0.090 ± 0.021	0.003

RD, respiratory depression; Ce, effect-site target concentration. Statistical analysis was performed by ANOVA and post-hoc comparison was performed by Bonferroni test.

49건의 respiratory depression 중에서 44건은 연구대상자가 무의식 상태에 진입함과 동시에 호흡이상이 발생하거나 (6건) 무의식 상태에 진입한 시점으로부터 평균 91.8 초 이후에 호흡이상이 발생하였고 (38건), 이들 44건 중에서 무의식 상태에 이른 후 처음으로 나타나는 37건의 호흡저하들 중에서 두 경우를 제외하고는 모두 3분 이내에 ( $36.3 \pm 40.0$  초) 발생하였다. (Fig. 2)

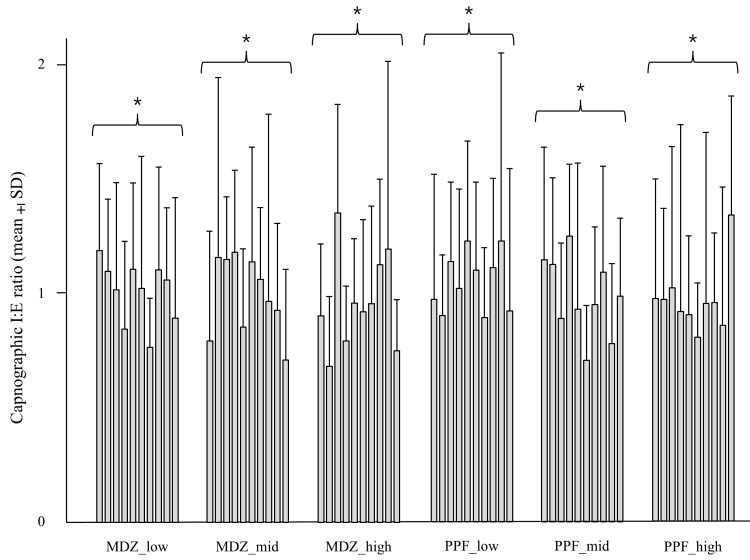
Figure 2. Schematic of time when respiratory depressions occurred from initiating of unconsciousness during patient-controlled sedation



Down arrows in the dotted circle represent respiratory depressions (RDs) which occurred at first during unconsciousness period of patient-controlled sedation, while up arrows represent RDs which occurred following events next the first RD for the same unconsciousness period. '\*' represents that most of RDs occurred within 3 minutes after initiating of unconsciousness during patient-controlled sedation.

연구대상자마다 관찰된 모든 capnogram으로부터 capnographic I:E ratio를 구하였을 때 각 군내에서 대상자별로 평균값에는 차이가 있었다. (Fig. 3)

Figure 3. Distribution of capnographic I:E ratios (x of '1:x') of individual patient in each group

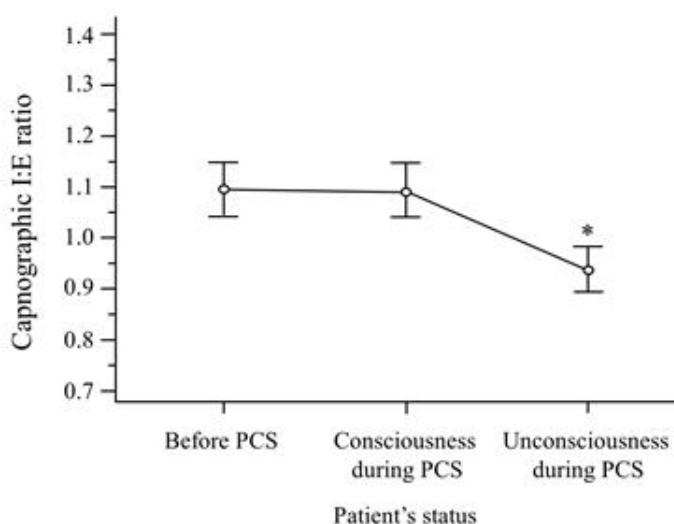


‘\*’ represents that the mean of capnographic I:E ratios of each participants were significantly different within each group ( $P < 0.001$ ).



모든 연구대상자들에게서 capnographic I:E ratio를 ‘진정법을 위한 투약 전’, ‘진정법시 의식 구간’ 그리고 ‘진정법시 무의식 구간’으로 구분하였을 때, capnographic I:E ratio의 평균값들은 각각의 기간 동안 1.10 (95% Confidence Interval [CI] = 1.04, 1.15), 1.09 (95% CI = 1.03, 1.15), 그리고 0.93 (95% CI = 0.89, 0.98)이었고, ‘진정법시 무의식 구간’의 capnographic I:E ratio가 다른 구간들에 비해 유의하게 적게 나타났다 ( $P < 0.001$ ). (Fig. 4).

Figure 4. Capnographic I:E ratio according to patient-controlled sedation and mental status



Hollow circles represent the mean value of capnographic I:E ratio (x of '1:x'). Error bars represent 95% CI of capnographic I:E ratio. Statistical analysis was performed by ANOVA test. And post-hoc comparison was performed by Bonferroni test. '\*' represented that the capnographic I:E ratio was significantly low in 'unconsciousness status during patient-controlled sedation (PCS)' than 'before PCS' and 'consciousness status during PCS' ( $P < 0.001$ ).

이러한 결과는 연구대상자들을 투약 받은 약물에 따라 구분하였을 때에도 같은 결과를 보였으며 (Table 9), 약물의 종류에 관계없이 자가조절진정법의 약물 주입 설정에 따라 구분하였을 때에도 고용량 군을 제외하고는 같은 결과를 보였으며, 고용량 군에서도 통계적으로 유의하지는 않았지만 그 추이는 같았다 (Table 10).

Table 9. Capnographic I:E ratio according to patient-controlled sedation and mental status in each drug use.

Drug	Capnographic I:E ratio (x of 1:x)			<i>P</i>
	Before PCS	Consciousness during PCS	Unconsciousness during PCS	
Midazolam (n = 30)	1.11 ± 0.25	1.12 ± 0.24	0.92 ± 0.18	0.001*
Propofol (n = 30)	1.08 ± 0.19	1.06 ± 0.23	0.95 ± 0.16	0.019†

Data was presented as mean ± standard deviation. PCS, patient-controlled sedation. ‘\*’ represented that the mean of capnographic I:E ratios was significantly low in ‘unconsciousness status during patient-controlled sedation (PCS)’ than ‘before PCS’ and ‘consciousness status during PCS’ in volunteers received midazolam for PCS. ‘†’ represented that the mean of capnographic I:E ratios was significantly low in ‘unconsciousness status during patient-controlled sedation (PCS)’ than ‘before PCS’ and ‘consciousness status during PCS’ in volunteers received propofol for PCS.

Table 10. Capnographic I:E ratio according to patient-controlled sedation and mental status in each dose setting regardless of drug.

Dose setting of PCS	Capnographic I:E ratio (x of 1:x)			<i>P</i>
	Before PCS	Consciousness during PCS	Unconsciousne ss during PCS	
low dose (n=20)	1.09 ± 0.17	1.06 ± 0.17	0.92 ± 0.16	0.007*
middle dose (n=20)	1.11 ± 0.19	1.13 ± 0.25	0.93 ± 0.21	0.012 †
high dose (n=20)	1.09 ± 0.29	1.08 ± 0.27	0.94 ± 0.15	0.113

Data was presented as mean ± standard deviation. PCS, patient-controlled sedation. ‘\*’ represented that the mean of capnographic I:E ratios was significantly low in ‘unconsciousness status during patient-controlled sedation (PCS)’ than ‘before PCS’ and ‘consciousness status during PCS’ in volunteers received PCS with ‘low dose’ setting regardless of drug. ‘†’ represented that the mean of capnographic I:E ratios was significantly low in ‘unconsciousness status during patient-controlled sedation (PCS)’ than ‘before PCS’ and ‘consciousness status during PCS’ in volunteers received PCS with ‘middle dose’ setting regardless of drug.

호흡저하를 경험한 21명 각각에 대하여 capnogram상 해당 시점의 안정적인 호흡을 보였던 구간과 호흡저하구간의 capnographic I:E ratio 에 대한 평균값은 각각  $0.96 \pm 0.24$  와  $1.02 \pm 0.28$  로 유의한 차이를 보이지 않았으나 ( $P = 0.515$ ), capnographic I:E ratio의 흠여짐 정도를 비교하기 위한 표준편차의 차이에서는 호흡저하구간에서 안정적인 호흡구간에서보다 유의하게 상승하였다 ( $0.71 \pm 0.69$  vs.  $0.17 \pm 0.10$ ,  $P = 0.002$ ) (Table 11). 이들 21명에 대하여 호흡저하구간과 안정적인 호흡구간에서 나타난 capnographic I:E ratio 에 대한 ApEn을 구하여 분석하였을 때, 안정적인 호흡구간에 비하여 호흡저하구간에서 ApEn은 더 작은 값을 나타내었다 (Table 12).

Table 11. Comparison of mean and standard deviation of capnographic I:E ratio between normal breathing status and respiratory depression status in 21 patients experienced respiratory depression

capnographic I:E ratio	during normal breathing	during respiratory depression	<i>P</i>
Mean	0.96 $\pm$ 0.24	1.02 $\pm$ 0.28	0.515
Standard deviation	0.17 $\pm$ 0.10	0.71 $\pm$ 0.69	0.002

Table 12. Comparison of Approximate Entropy (ApEn) of capnographic I:E ratio between normal breathing status and respiratory depression status in 21 patients experienced respiratory depression.

	during normal breathing	during respiratory depression	<i>P</i>
ApEn of Capnographic I:E ratio	0.541 $\pm$ 0.135	0.322 $\pm$ 0.137	< 0.001

총 49건의 호흡저하들 중에서 90% 미만의 산소포화도 감소와 관계 없이 capnogram상 30초 이상의 무호흡을 보인 경우는 총 22건 이었고, 치석제거술 이전에 감지된 경우가 14 건, 치석제거술 중에 감지된 경우가 8건 이었다. 치석제거술 이전에 capnogram상 감지된 14건의 30초 이상의 무호흡들 중 5건에서 RRa 감시모니터 상에서도 무호흡이 관찰되었고, capnogram상에서 무호흡이 시작된 지 약 1-2 분 후에 모니터 화면상 RRa는 0을 기록하였다. 나머지 9건에서는 RRa 감시모니터 상에서는 정상호흡수가 기록되어 무호흡이 관찰되지 않거나 (5건), 실제로 무호흡이었다면 RRa가 0이라고 나타났었을 것 같은 구간에서 RRa가 결측값으로 나타났다 (4건). 또한, 치석제거술 동안에 capnogram상 감지된 8건의 30초 이상의 무호흡들 중에서 3건은 RRa 감시모니터 상에서도 무호흡이 관찰되었고, capnogram상에서 무호흡이 시작된 지 약 1-2분 후에 모니터 화면상 RRa는 0을 기록하였다. 나머지 5건은 모두 실제 무호흡이었다면 RRa가 0이라고 기록되었을 것 같은 구간에서 결측값으로 나타났다. (Table 13)

Table 13. RRa recording in apnea on capnogram according to rest/scaling status

	RRa (+)	RRa (-)	RRa (?)
Apnea on capnogram During rest (n = 14)	5	5	4
Apnea on capnogram During scaling (n = 8)	3	-	5

## V. 고안

본 연구에서는 미다졸람 또는 프로포폴을 이용하여 자가진정조절법을 시행한 경우에 약물의 주입과 의식상태 그리고 호흡의 변화에 대하여 capnogram 상의 변화를 정량적으로 분석하였다. 약물을 주입하더라도 진정의 깊이에 의해 무의식 상태에 이르기 전에는 약물이 주입되기 전과 비슷한 양상의 호흡패턴을 보였으며, 무의식 상태에서는 호기시간이 상대적으로 흡기시간에 비해 감소함을 알 수 있었다. 그리고 호흡저하를 경험하는 경우 안정적인 호흡 구간에 비해서 호흡저하 구간에서의 호기/흡기 시간 비율이 균일하지 못하고 불규칙해지는 것을 알 수 있었다.

전신마취가 아닌 부위마취나 진정법의 경우에 있어서 대부분의 임상가들은 환자의 산소포화도 저하를 막기 위해 산소를 공급하면서 필요한 치료를 하고 있다. 하지만, 이렇게 산소포화도의 감소를 막기 위하여 산소를 공급하더라도 환자의 산소포화도가 유의하게 감소하는 경우가 발생하게 되는데, 이는 일시적인 무호흡이나 호흡저하가 선행하는 경우가 대부분이다.

전신마취의 영역에서는 이미 capnogram의 활용이 거의 필수적이 되었다. 전신마취가 아닌 영역에서도 이미 여러 단체에서는 국소마취나 부위마취와 함께 진정법을 사용하는 경우 capnogram을 활용하는 것을 추천하고 있으며, 여러 연구에서 이미 경비 캐놀라를 통한 호기시 이산화탄소분압 감시법이 진정법하 시술 등에서 호흡저하를 감지할 수 있는 좋은 수단임을 보고하였다 [23-28]. 기본적으로 임상에서 환자의 안정적인 호흡 상태를 감시하기 위해서 말초혈액산소포화도 감시를 이용하고 있지만, 말초혈액산소포화도 감시법



은 호흡을 간접적으로 감시하는 방법이기 때문에 환자의 호흡저하 및 무호흡의 상태를 뒤늦게 발견할 수 있게 된다. 특히나 여러가지 의료상황에서 산소를 공급하고 있는 경우에 있어서는 말초혈액맥박 산소포화도를 이용한 호흡저하의 감지는 호흡저하가 일어난 후 상당한 시간이 지나서야 산소포화도가 떨어지기 때문에 호흡저하를 조기에 발견하는 것은 보다 어렵다고 알려져 있다 [20].

장비의 개발과 상용화 그리고 실제 임상으로의 보급률에 따라 과거 수면장애 및 진정법을 포함한 마취에 있어서 호흡저하를 감시하는 것은 주로 맥박산소포화도 감시에 의존하였었다. 하지만, 최근에는 마취과 영역에서 실제 임상가들이 환자의 안정적인 호흡상태 유무를 감시하는 장비로써 capnogram 감시를 많이 사용하고 있으며, 전신마취의 경우 그 파형에 대한 연구가 많이 진행되어짐에 따라 특수한 파형이 제시하는 임상적 의미를 실제로 적용하여 환자관리에 임하고 있다 [29]. 전신마취 이외의 척추마취시의 환자 호흡관리나 진정법시의 호흡감시에서도 실제 임상에서는 capnogram 감시를 많이 적용하고 있지만, 호흡저하나 무호흡에 대한 다소 높은 위양성을 때문에 확실한 가이드라인이 제시되지는 못하고 있는 실정이다 [30]. 이러한 이유는 전신마취시 폐쇄된 호흡회로를 이용하는 반면 전신마취 이외의 경우에는 그러하지 못하기 때문에 정형화된 형태의 capnogram을 보여줄 수 없기 때문이다. 그러나 이러한 점은 미세흐름(microstrem)을 이용한 호기시 이산화탄소의 추출이 가능해지면서 경비 캐놀라를 이용한 capnogram의 정확성이 향상되었기 때문에 [14], 진정법시에 나타나는 capnogram의 심층적인 분석이 이루어진다면 가이드라인이나 알고리즘 개발 등으로 호흡저하나 무호흡에 대한 capnogram의 예측률을 향상시킬 수 있을 것이다. 본 연구

에서는 이러한 향상된 기술에 기반 하여 호기중 이산화탄소분압을 보다 정확하게 감시할 수 있는 경비 캐놀라를 사용하였다. 이러한 기술이 적용된 장비들 중에서는 환자의 비강에 거치되는 캐놀라의 끝부분이 좌우측 모두 동일하게 산소의 공급과 이산화탄소의 추출이 함께 이루어지게끔 고안된 제품들이 있는데, 이로부터 산소 공급 여부와 산소 유량에 따라 호기중 이산화탄소분압이 달라지는 경우도 있으나, 본 연구에서 사용된 경비 캐놀라의 경우에는 좌우측 비강에 삽입되는 캐놀라의 끝이 한쪽은 산소의 공급만 이루어지고, 다른 한쪽은 이산화탄소의 추출만 하게끔 고안되었기 때문에 본 연구에서 공급한 분당 3L의 산소 공급에서는 capnogram에 영향을 주지 않는 것으로 보였다.

최근 침상에서 하는 간단한 기술을 위하여 여러 가지 약제를 이용하는 진정법에서 경비 호기말 이산화탄소분압 (end-tidal carbon dioxide,  $E_TCO_2$ ) 감시가 호흡저하를 예측할 수 있는 지에 대한 연구가 있어왔다 [19]. 하지만, 이전의 연구들에서는 약제의 주입을 한번의 덩이주사로만 하였으므로 지속적 약물주입을 기반으로 하는 자가진정조절법을 이용한 진정법에서의 연구는 보고되지 않았다. 아울러, 이전의 연구에서는 단순한 호기말 이산화탄소분압의 수치변화만을 이용하였으므로 진정법시 이산화탄소분압곡선의 파형을 정량적으로 분석하는 심층적인 capnogram의 연구는 아직 이루어지지 않았다 [19].

최근 환자의 호흡음을 이용하여 호흡 상태를 감시하는 방법인 RRa 감시가 호기중 이산화탄소분압 감시보다 우수하다는 연구들이 있어왔지만 이 연구들에서 사용한 이산화탄소분압 감시는 파형을 정량적으로 분석하지 않고 단순히 호기말 이산화탄소분압을 감시한 것

으로써 심층적인 capnogram의 분석을 이용하지는 못하였다 [12].

이미 잘 알려진 것과 같이 정상적인 capnogram에서는 4개의 phase로 구분되는 데, 'phase I'은 호기 초기로 생리적 사강의 공기가 체내로 나오는 시기, 'phase II'는 호기 중 가스교환이 실질적으로 이루어지는 폐 실질의 교환된 가스가 배출됨으로써 이산화탄소분압이 급격히 상승하는 구간, 'phase III'는 호기 중기 및 말기로 평탄한 부분, 'phase IV'는 호기말에서 흡기로 이행되는 시기로 급격히 이산화탄소분압이 하강하는 구간이다 [Fig. 2A]. 정상적인 호흡에서 흡기 대 호기의 비율(I:E ratio)은 1:2 로 알려져 있다 [31,32]. 하지만, 본 연구에서 정의한 capnographic I:E ratio 는 모든 관찰 구간에서 약 1:1.2 정도의 값을 보였다. 이것은 실제 호기 및 흡기시 유량계를 이용한 기존의 방법과 같이 호기와 흡기를 측정된 것이 아니라 capnogram을 실제 임상에서 이용하기 위해 프로그램을 이용하여 capnogram상에서 호기와 흡기를 구분하기 위하여 경사가 있는 phase II 에서의 이산화탄소분압의 최대상승속도인 지점으로부터 phase IV 에서의 이산화탄소분압의 최대하강속도인 지점까지를 호기로 정의하고 이외의 시간을 흡기로 정의하였기 때문에 상대적으로 호기시간이 더 짧게 정의되었기 때문이라고 생각된다. 이는 기계적 호흡이 아닌 자발호흡의 경우 나타나는 불규칙한 호흡들로부터 호기와 흡기를 자동으로 계측하기 위한 프로그램을 짜는 과정에서 부득이하게 발생된 비율의 감소이므로 이를 기준으로 호흡의 변화를 관찰하였다.

결과에 기술하지는 않았지만, 모든 연구대상자들에서 무의식 기간과 의식 기간의 capnographic I:E ratio 의 평균값과 분산은 큰 차이를 보이지 않았는데, 이는 연구대상자가 충분한 진정에 이르기 이전

의 긴장된 상태에서의 호흡 상태는 호흡 자체로는 충분하나 고르지 못한 호흡이 이어지는 것으로 판단되며, 충분한 진정으로 진입한 경우 긴장상태가 해소되면서 호흡은 고르게 변하지만 진정정도가 호흡저하를 일으킬 정도에 이르게 된 시점에서는 호흡저하 등으로 인하여 capnographic I:E ratio 의 변이가 큰 폭으로 생기는 것들이 서로 상쇄되었기 때문이라고 생각된다.

각 군마다 10명의 연구대상자들에게서 capnographic I:E ratio 값을 비교하였을 때, 같은 군에 속하여 있다고 할지라도 개개인들 간의 평균값은 유의한 차이를 보였다. 이것은 각 사람마다 형성된 호흡능력과 패턴이 정상범위 내에서도 제각각 다를 수도 있음을 의미한다고 할 수 있다. 따라서 capnogram을 정량화하여 호흡 감시를 할 때, 환자 개인별로 안정된 호흡에서의 capnographic I:E ratio를 찾아내어 그것을 기준으로 하였을 때의 호흡저하에 대한 capnographic I:E ratio의 변화를 감지하는 알고리즘 개발이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 ‘진정법시 무의식 구간’ 동안의 각 연구대상자들의 capnographic I:E ratio의 평균값들이 ‘진정법을 위한 투약 전’과 ‘진정법시 의식 구간’ 동안에 비하여 유의하게 적음을 보였는데, 이는 진정법을 시행하더라도 무의식 상태에 도달하지 않는 경우에는 시술에 대한 긴장도가 완전히 이완되지 않다는 것을 암시한다고 할 수 있으며, 진정의 깊이가 깊어져 무의식 상태에 이르게 되는 경우에는 흡기에 대한 호기의 시간이 상대적으로 짧아진다는 것을 보여주었다고 할 수 있다. 또한, 자가조절진정법의 용량 설정에 관계없이 약물의 종류에 따라 그리고 약물의 종류에 관계없이 자가조절진정법의 용량 설정에 따라 분석하였을 때에도 이러한 특징은 동일하게 나타난 것으로 보아 호흡의 특징은 약물의 종류나 자가조절진정

법의 주입용량 설정의 영향이라기보다는 진정법이 시행되면서 나타나는 환자의 의식상태 변화에 가장 큰 영향을 받는다는 것을 알 수 있었다.

본 연구에서 나타난 49건의 호흡저하에서 30초 이상의 무호흡은 22건이었고 이들 중 단지 11건에서만 90% 미만의 산소포화도 저하를 보였고 심지어 1명의 환자에서는 30초 이상의 무호흡을 4번 경험하였지만 모든 무호흡에 따른 산소포화도 저하는 98%를 보였다. 또한, 한 연구대상자에서는 30초 이상의 무호흡을 한 번도 경험하지 못하였지만 7번의 90% 미만의 산소포화도 저하를 보였다. 따라서 호흡이 완전히 정지한 무호흡과 90% 미만의 산소포화도 저하는 서로 필연적인 관계는 없어 보인다. 하지만 30초 이상의 무호흡을 경험한 대부분의 연구대상자들은 90% 가까이 산소포화도가 감소함을 보였고, 90% 미만의 산소포화도 감소를 보인 대부분의 경우 불규칙한 호흡이 선행함을 capnogram의 관찰을 통하여 알 수 있었다.

본 연구에서 자가진정조절법의 설정을 배제하고 무의식 상태에 있게 하는 약물의 효과치 농도를 비교하였을 때, 미다졸람의 약효(potency)가 프로포폴에 비해 약 4배 높음을 알 수 있었다. Paul 등은 국소마취 혹은 부위마취 하에서 시술을 하는 경우 동등한 진정효과를 일으키는 것을 목표로 하였을 때, 미다졸람의 약효가 프로포폴에 비해 약 16배 강함을 보여줬다 [33]. 임상적 상황 등을 고려하였을 때, 본 연구의 결과는 Paul 등의 연구결과를 지지한다고 보여진다. 또한, 본 연구에서는 프로포폴 군에서 미다졸람 군에 비해 보다 많은 호흡저하가 관찰되었는데 (38 vs. 11) 이는 이전의 Miner 등과 Pratila 등의 연구들에 부합된 결과라고 할 수 있다 [19,34]. 본

연구에서는 프로포폴을 사용한 군과 미다졸람을 사용한 군 모두에서 중간용량이 주입되게 설정된 자가조절진정법이 시행된 군에서 호흡저하를 일으키는 약물의 효과치 농도가 저용량 군에 비하여 유의하게 높았으며, 통계적으로 유의하지는 않았지만 고용량 군에 비해서도 보다 높았다. 이것은 본 연구에서 사용한 두 가지 약물 모두에서 무의식 상태로 진입시키기 위한 효과치 농도의 최소요구량이 저용량 군과 고용량 군에서 한번 버튼 누름으로 주입되는 용량의 정수배에 보다 근접할 것이라고 생각되며, 중간용량 군에서 한 번 버튼누름으로 주입되는 용량의 정수배에서는 다소 차이가 있기 때문에, 결국 중간용량 군에 속한 연구대상자들이 음성명령에 의해 한번 더 누르게 되고 결과적으로 무의식 상태에 도달하기 위한 약물의 효과치 농도의 최소요구량보다 높은 효과치 농도에 이르는 과정에서 무의식 상태로 진입하게 되었을 것이라고 생각된다.

본 연구에서는 49건의 호흡저하에서 대부분인 44건은 연구대상자가 무의식 상태에서 발생하였고, 나머지 5건에서만 의식이 있는 상태에서 발생하였다. 실제로 의식이 있는 상태에서 무호흡이 발생할 수 있는지는 알기 어려우나, 본 연구에서 무의식 상태를 헤드폰에서 들려오는 음성자극 (9-11초 간격)에 대하여 6회 연속 반응하지 않았을 때로 정의하였으므로 실제로 약 60초 이상의 무의식 상태만이 무의식이라고 기록되었기 때문에 5건의 호흡저하가 60초 미만의 짧은 무의식 상태 (6번 미만의 버튼 안누름) 동안 일어났을 가능성을 배제할 수 없다고 생각된다.

앞서 언급하였듯이 본 연구에서 관찰된 대부분의 호흡저하는 의식 소실 상태에서 나타났으며, 무의식 상태에 이른 후 얼마 되지 않은 시점에서 일어났다. 이것은 체내에 약물이 정주된 이후 대부분의 경

우 효과처 농도가 상승하는 과정에서 무의식 상태에 도달하게 되며 무의식 상태에 이른 시점에서 효과처 농도가 최대이거나 무의식 상태에 이른 후에도 효과처 농도는 조금 더 상승하게 되는 것과 관계가 있어 보인다. 따라서 자가진정조절법을 이용하여 진정법을 시행하는 경우 대부분의 호흡저하는 환자가 진정을 얻기 위하여 약물 주입을 위한 버튼을 누르는 것을 반복하다가 무의식 상태에 이르게 되면 무의식 상태 초기에 나타날 수 있으므로 임상가들은 이러한 시기의 호흡변화를 알려주는 기계장치들의 경고음에 주의를 기울여야 할 것이다.

본 연구에서는 호흡저하를 겪은 21명의 연구 대상자의 capnogram의 분석에서 안정적인 호흡 상태에서의 capnographic I:E ratio와 호흡저하 상태에서의 capnographic I:E ratio 간의 비교를 하였다. 호흡저하의 구간에서는 안정적인 호흡상태 구간에 비해 capnographic I:E ratio의 흠어짐 정도(분산)가 유의하게 높았음을 알 수 있었다. 호흡저하가 발생하는 경우 저호흡 저환기(hypopneic hypoventilation), 느린 호흡 저환기(bradypneic hypoventilation) 등이 동반되는 경우가 많은 데 [11], 이러한 것들이 곧 capnographic I:E ratio의 변화에 반영되었기 때문이라고 생각된다.

최근 인체의 복잡한 신호인 뇌파, 심전도 등의 복잡성과 규칙성을 측정하고 이를 통하여 미래의 상태를 예측하는 새로운 수학적 이론을 이용한 ApEn의 개념이 도입되어 실제 임상에서도 이용되어지고 있다 [22]. 인간의 호흡 패턴 역시 인위적으로 호흡패턴을 강제하는 전신마취가 아닌 경우에는 자연적인 상태에서도 항상 다변적인 불규칙성을 띄고 있으며, 본 연구에서도 역시 전신마취가 아닌 진정법

을 시행한 것이기 때문에 호흡저하를 겪은 피험자에게서 호흡상태에 따른 ApEn을 구하여 비교해 보았다. 어떤 비선형적인 자료에 있어서 규칙성의 가능성이 클수록 ApEn은 작게 나타나며, 불규칙의 가능성이 클수록 ApEn은 크게 나타나지만 [35], 본 연구에서는 capnographic I:E ratio가 호흡저하 구간에서 보다 불규칙하게 나타났음에도 불구하고 ApEn의 값은 정상호흡 구간에 비하여 유의하게 작은 값을 보였다. ApEn은 자료 분포를 나타내기 위한 기존의 지표인 평균이나 표준편차의 정도를 나타내는 것과는 달리 자료가 어떠한 패턴을 갖고 나타날 확률을 말하는 것이며, 이 값이 크다는 것은 선행하는 몇 개의 자료 값을 알았을 때, 그 다음 나타날 자료 값이 어느 정도 일지 예측하기가 그만큼 힘들다는 것이다 [35]. 따라서 본 연구의 경우에서 호흡저하의 구간에서 ApEn의 값이 더 클 것으로 예상해 볼 수 있었음에도 불구하고, ApEn의 값이 더 작게 나타났다는 것은 호흡저하 구간에서의 호흡 양상이 완전한 무질서가 아닌 불규칙성 안에 규칙이 존재하거나, 본 연구에서 이용한 capnographic I:E ratio를 구하는 알고리즘과 ApEn 분석 사이에 보완해야 할 부분이 있음을 암시한다고 생각해볼 수 있다.

치과 치료는 호흡과 관련된 상기도의 일부가 치료의 영역에 포함된다는 점과 치료시 구강 안으로 고이는 타액과 세척액의 목넘김을 막기 위해서 환자가 호흡을 고의적으로 참을 수도 있으며, 시술 보조자가 타액과 세척액을 흡인기로 흡인한 직후 환자는 고의적인 숨 참음 뒤로 급박한 호흡재개를 하였다가 다시 호흡을 참는 것을 반복할 수 있다. 이러한 경우 급박한 호흡재개는 코를 통하여서도 이루어질 수 있지만, 구강을 통하여서도 이루어질 수 있다. 따라서 만



일 구강을 통하여 호흡이 이루어진 경우에는 capnogram상에서는 무호흡으로 계수 되어 위양성으로 확인 될 것이다. 이런 경우 경부에 위치시켜 상기도를 지나는 공기의 흐름으로부터 발생하는 소리로써 호흡 상태를 평가하는 RRa 감시법의 경우에는 보다 정확한 호흡 상태를 나타낼 수도 있을 것이다.

Goudra 등은 RRa로 호흡상태를 감시하는 경우에 비하여 capnogram으로 감시하는 경우 무호흡을 감지하는 데 있어서 특이도가 매우 낮다고 하였다 (87% vs. 7%) [36]. 본 연구에서는 capnogram상 총 22건의 30초 이상의 무호흡에 대하여, 단 8건에서 RRa 감시 상에서도 역시 무호흡이라고 감지하였다. 따라서 본 연구에서도 역시 Goudra 등의 연구 결과에 상응하는 결과를 보였다고 할 수 있다. 이들 8건에서는 capnogram상에서 무호흡이 시작된 시점으로부터 평균 90초 이후 (최대, 172초 이후)에 RRa 값이 0을 기록하였으므로 본 연구에서는 capnogram 상 무호흡이 있는 구간에서 5분 이후까지 RRa를 살펴보았다. 하지만, 나머지 14건들 중에서 capnogram상 무호흡을 보인 시점 부근에서 RRa 감시상에서 정상호흡수를 기록한 경우 역시 5건으로 비교적 적은 경우이고 나머지 9건에서는 관찰한 부근에서 여러번의 결측값이 나타났음을 알 수 있었다. RRa 감시상에서 결측값이 어떤 과정으로부터 발생하는 가는 아직 알려지지 않았다.

Goudra 등의 연구에서는 높은 특이도 등을 이유로 하여 RRa를 이용하는 것이 무호흡을 감시하는 데 있어서 capnogram보다 우수하다고 하였으나 본 연구에서 관찰한 결과로부터는 무호흡 발생의 지연된 알림 (무호흡 발생 시작으로부터 평균 90초 이후에 무호흡을 뜻하는 0을 보여줌), 그리고 빈번한 결측값을 제시하는 것은 RRa를

이용하는 감시법이 해결해야할 문제점이라고 생각되며, 실제 임상에서 capnogram보다 우수하다는 것을 논하기에는 아직 이르다고 생각된다.

한편, 앞서 치과진료와 같은 경우, 환자의 의도적인 숨참음 그리고 구강을 통한 급작스런 호흡재개가 번갈아 나타나는 경우를 의심할 수 있는 데, 본 연구에서는 치석제거술 동안 capnogram상에서 감지된 8건의 30초 이상의 무호흡에 대하여 RRa에서도 3건의 경우에는 무호흡으로 기록되었고, 5건의 경우에는 capnogram상에서 무호흡이라고 감지된 구간에서 RRa는 결측값을 보였으므로 이에 대한 정확한 해석은 어려울 것으로 생각된다. 다만, 만일 결측값이 실제로는 0을 표현해야하는 경우라고 한다면 환자의 의도적인 숨참음은 그 숨참음 기간이 그리 길지 않거나 혹은 흔하지 않을 것으로 생각된다.

여러 가지 신호체계 분석법과 방대한 연구 자료를 토대로 뇌파의 체계적인 해석과 이에 따른 자동 감시체계는 이미 임상에서 광범위하게 사용되어지고 있다. 또한 20세기 말부터 뇌파에 대하여 전신마취와 관련된 연구가 활발히 진행되어서 그 임상적 이용도 널리 이용되어지고 있다 [37-40]. 또한, 전신마취와 관련된 capnogram의 이해 역시 많이 알려져 있는 데, 이는 전신마취의 경우 폐쇄된 호흡회로를 통하여 호흡 가스에서의 이산화탄소의 양을 정량화하여 나타내기 쉽기 때문이었을 것이다. 이제 기계의 발달로 인하여 산소를 공급하는 경비 캐놀라를 통하여서도 전신마취와 비슷한 수준의 호흡가스를 추출할 수 있으므로 신호체계 분석을 통한 임상적 의미를 실제 환자감시에 적용할 수 있을 것이다.

본 연구에서의 제한점은 우선 기계의 발달로 인한 폐쇄된 호흡회

로에서와 같은 수준의 capnogram을 얻을 수 있었지만 기계호흡과 달리 자발호흡에서는 각 호흡마다의 변화가 매우 다양하여 이를 하나의 프로그래밍만으로는 정확한 호기와 흡기 시간에 대한 추출이 쉽지 않다는 것이었다. 예를 들어 근이완제를 사용하는 기계호흡에서 인위적으로 호기의 시간을 늘렸을 때, 나타나는 잔물결 효과(Ripple effect) 양상의 호흡들이 자발호흡에서는 호흡저하와 함께 다수 관찰되었는데, 이러한 호흡의 capnogram상의 특징적인 phase IV 구간의 굴곡에 대한 함수 적용이 쉽지 않았다. 또한, 본 연구에서는 대부분의 피험자들에게서 진정법을 시작한 이후 각 피험자들의 총 관찰 시간의 중반시점 이후부터 치석제거술을 시행하였는데, 치석제거술은 그 과정이 기도와 관련되어 있기 때문에 이때 나타나는 무호흡의 경우를 진정한 호흡저하에 의한 무호흡인지 의식적으로 치석제거술로 인한 구강 내에 고이는 타액 및 세척액의 목넘김을 방지하려는 과정상에서 발생하는 무호흡인지를 파악하기 힘들었다. 마지막으로, 본 연구에서는 호흡저하를 겪은 연구대상자들에서 호흡저하 구간에서 capnographic I:E ratio의 흠어짐 정도가 유의하게 높았음에도 불구하고 근사 엔트로피 (ApEn) 값은 오히려 더 작은 값을 나타낸 것에 대하여 더 많은 연구가 필요하다고 사료된다.

## VI. 결론

결론적으로 capnogram의 정량화된 분석으로 진정법시 의식상태에 따른 호흡의 변화를 파악할 수 있었으며, 호흡저하가 발생한 경우 흡기 대비 호기시간의 비율의 흠어짐 정도가 상승하는 것을 확인할 수 있었다. 여러 한계점들로 인하여 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각되며, capnogram의 정량화된 분석은 호흡저하의 진단기준을 보완하고 호흡저하를 예측하는 데 기여하여 보다 안전한 환자관리에 도움이 될 것으로 생각된다.

## 참고문헌

- [1] Osborne GA, Rudkin GE, Curtis NJ, Vickers D, Craker AJ Intra-operative patient-controlled sedation. Comparison of patient-controlled propofol with anaesthetist-administered midazolam and fentanyl. *Anaesthesia* 1991; 46: 553-6.
- [2] Park WY, Watkins PA Patient-controlled sedation during epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1991; 72: 304-7.
- [3] Rudkin GE, Osborne GA, Curtis NJ Intra-operative patient-controlled sedation. *Anaesthesia* 1991; 46: 90-2.
- [4] Ganapathy S, Herrick IA, Gelb AW, Kirkby J Propofol patient-controlled sedation during hip or knee arthroplasty in elderly patients. *Can J Anaesth* 1997; 44: 385-9.
- [5] Rodrigo C Patient-controlled sedation. *Anesth Prog* 1998; 45: 117-26.
- [6] Godfrey S, Campbell EJ Mechanical and chemical control of breath holding. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1969; 54: 117-28.
- [7] Prabhakar NR Oxygen sensing by the carotid body chemoreceptors. *J Appl Physiol* (1985) 2000; 88: 2287-95.
- [8] Wang CY, Ling LC, Cardosa MS, Wong AK, Wong NW Hypoxia during upper gastrointestinal endoscopy with and without sedation and the effect of pre-oxygenation on oxygen saturation. *Anaesthesia* 2000; 55: 654-8.
- [9] Becker DE, Haas DA Recognition and management of

complications during moderate and deep sedation. Part 2: cardiovascular considerations. *Anesth Prog* 2011; 58: 126-38.

[10] Davidson JA, Hosie HE Limitations of pulse oximetry: respiratory insufficiency--a failure of detection. *BMJ* 1993; 307: 372-3.

[11] Krauss B, Hess DR Capnography for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2007; 50: 172-81.

[12] Tanaka PP, Tanaka M, Drover DR Detection of respiratory compromise by acoustic monitoring, capnography, and brain function monitoring during monitored anesthesia care. *J Clin Monit Comput* 2014; 28: 561-6.

[13] DB S Capnometry and Capnography - the Anesthesia Disaster Early Warning System. *Seminars in Anesthesia* 1986; 5: 194-205.

[14] Casati A, Gallioli G, Passaretta R, Scandroglio M, Bignami E, Torri G End tidal carbon dioxide monitoring in spontaneously breathing, nonintubated patients. A clinical comparison between conventional sidestream and microstream capnometers. *Minerva Anesthesiol* 2001; 67: 161-4.

[15] Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88: 1170-82.

[16] Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL,

Andresen C, Goodale DB, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999; 90: 1502-16.

[17] Mould DR, DeFeo TM, Reece S, Milla G, Limjuco R, Crews T, et al. Simultaneous modeling of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam and diazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 35-43.

[18] Zomorodi K, Donner A, Somma J, Barr J, Sladen R, Ramsay J, et al. Population pharmacokinetics of midazolam administered by target controlled infusion for sedation following coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1998; 89: 1418-29.

[19] Miner JR, Heegaard W, Plummer D End-tidal carbon dioxide monitoring during procedural sedation. *Acad Emerg Med* 2002; 9: 275-80.

[20] Fu ES, Downs JB, Schweiger JW, Miguel RV, Smith RA Supplemental oxygen impairs detection of hypoventilation by pulse oximetry. *Chest* 2004; 126: 1552-8.

[21] Ramsay MA, Usman M, Lagow E, Mendoza M, Untalan E, De Vol E The accuracy, precision and reliability of measuring ventilatory rate and detecting ventilatory pause by rainbow acoustic monitoring and capnometry. *Anesth Analg* 2013; 117: 69-75.

[22] Pincus SM, Viscarello RR Approximate entropy: a regularity measure for fetal heart rate analysis. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 249-55.

- [23] Prstojevic SJ, Sabol SR, Goldwasser MS, Johnson C Utility of capnography in predicting venous carbon dioxide partial pressure in sedated patients during outpatient oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50: 37-9; discussion 40.
- [24] Wright SW Conscious sedation in the emergency department: the value of capnography and pulse oximetry. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 551-5.
- [25] Santos LJ, Varon J, Pic-Aluas L, Combs AH Practical uses of end-tidal carbon dioxide monitoring in the emergency department. *J Emerg Med* 1994; 12: 633-44.
- [26] Poirier MP, Gonzalez Del-Rey JA, McAneney CM, DiGiulio GA Utility of monitoring capnography, pulse oximetry, and vital signs in the detection of airway mishaps: a hyperoxemic animal model. *Am J Emerg Med* 1998; 16: 350-2.
- [27] Innes G, Murphy M, Nijssen-Jordan C, Ducharme J, Drummond A Procedural sedation and analgesia in the emergency department. Canadian Consensus Guidelines. *J Emerg Med* 1999; 17: 145-56.
- [28] Tobias JD End-tidal carbon dioxide monitoring during sedation with a combination of midazolam and ketamine for children undergoing painful, invasive procedures. *Pediatr Emerg Care* 1999; 15: 173-5.
- [29] Thompson JE, Jaffe MB Capnographic waveforms in the mechanically ventilated patient. *Respir Care* 2005; 50: 100-8; discussion 8-9.



- [30] Maddox RR WC Clinical experience with capnography monitoring for PCA patients. ASPF Newsletter 2012; 26: 3.
- [31] Mang H, Kacmarek RM, Ritz R, Wilson RS, Kimball WP Cardiorespiratory effects of volume- and pressure-controlled ventilation at various I/E ratios in an acute lung injury model. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 731-6.
- [32] Hirvela ER Advances in the management of acute respiratory distress syndrome: protective ventilation. Arch Surg 2000; 135: 126-35.
- [33] White PF, Negus JB Sedative infusions during local and regional anesthesia: a comparison of midazolam and propofol. J Clin Anesth 1991; 3: 32-9.
- [34] Pratila MG, Fischer ME, Alagesan R, Alagesan R, Reinsel RA, Pratilas D Propofol versus midazolam for monitored sedation: a comparison of intraoperative and recovery parameters. J Clin Anesth 1993; 5: 268-74.
- [35] Pincus S Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure. Chaos 1995; 5: 110-7.
- [36] Goudra BG PL, Speck RM, Sinha AC Comparison of acoustic respiration rate, impedance pneumography and capnometry monitors for respiration rate accuracy and apnea detection during GI endoscopy anesthesia. Open Journal of Anesthesiology 2013; 3: 74-9.
- [37] Borgeat A, Dessibourg C, Popovic V, Meier D, Blanchard M, Schwander D Propofol and spontaneous movements: an EEG

study. *Anesthesiology* 1991; 74: 24-7.

[38] Kishimoto T, Kadoya C, Sneyd R, Samra SK, Domino EF Topographic electroencephalogram of propofol-induced conscious sedation. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 666-74.

[39] Gugino LD, Chabot RJ, Prichep LS, John ER, Formanek V, Aglio LS Quantitative EEG changes associated with loss and return of consciousness in healthy adult volunteers anaesthetized with propofol or sevoflurane. *Br J Anaesth* 2001; 87: 421-8.

[40] Purdon PL, Pierce ET, Mukamel EA, Prerau MJ, Walsh JL, Wong KF, et al. Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: E1142-51.

## [부록]

### 연구(KCT0001618)의 연구 방법

#### 1. 연구대상 (선정기준, 제외기준)

서울대학교치과병원에서 스케일링 치료를 받기 원하는 환자 중 광고를 통하여 자원자 모집을 시행하였다.

#### 선정기준

- 1) 서울대학교치과병원에서 스케일링 치료를 받는 미국마취과학회 신체등급(ASA) 1-2급 피험자
- 2) 20세 이상 60세 이하의 성인
- 3) 설명을 듣고 서면으로 동의를 한 환자

#### 제외기준

- 1) ASA 3급 또는 4급에 해당
- 2) 20세 이하의 피험자
- 3) 심혈관계나 호흡기계 병력이 있는 경우
- 4) 뇌혈관 질환, 뇌종양 등 뇌의 기질적 질환이 있는 피험자
- 5) 정신지체, 자폐 등 정신과적인 질환이 있는 경우
- 6) 기도 유지가 어렵거나 어려움이 예상되는 피험자
- 7) 임신부
- 8) 연구에 동의하지 않은 피험자

## 2. 비교군 설정 (총 6개 그룹)

- (1) propofol그룹과 midaolam 그룹으로 무작위 선정 (각 30명씩)
- (2) 약제별로 3그룹으로 나눔. 그룹당 10명으로 무작위 배분

1그룹 - 소량의 1회주입량, 짧은 잠금시간

Propofol : 1회 주입량 0.1 mg/ kg, 잠금 시간 1분

Midazolam : 1회 주입량 0.002mg/ kg, 잠금 시간 1분

2그룹 - 비교적 고용량의 1회주입량, 긴 잠금시간

Propofol : 1회 주입량 0.5 mg/ kg, 잠금 시간 3분

Midazolam : 1회 주입량 0.02mg/ kg, 잠금 시간 3분

3그룹 - 1,2 그룹의 중간으로 설정

Propofol : 1회 주입량 0.3 mg/ kg, 잠금 시간 1분

Midazolam : 1회 주입량 0.01mg/ kg, 잠금 시간 1분

## 3. 무작위 배분과 눈가림법 적용

Random Allocation Software Version 2.0.을 사용하여 블록 무작위 배정(block randomization)을 실시하였다. Block size는 6으로 하며 IRB 승인 후 첫 환자가 등록되기 전에 난수 생성자에 의해 난수를 생성하여 생성된 순서대로 봉투에 밀봉 후 보관하였다가 각 진정법 시행 전 진정법 시행 치과마취과의사에게 전달되었다. 각 약제의 종류, 일회주입량, 잠금시간은 진정법 하 스케일링을 받는 피험자와 시술자가 알지 못하도록 하였다.

#### 4. 연구진행과정

지원자에게 진정법 시행 전 서면과 이학적 검사를 통하여 환자평가를 시행하고, 선정기준을 통과 하면, 자가진정법 예약 날짜를 잡았다. 모든 피험자에서 마취 전투약은 하지 않고 8시간 금식을 하고 오도록 지시하였다. 임상시험센터 도착 후 피험자감시 장치를 이용하여 심전도, 맥박 산소포화도, 혈압, 이산화탄소 분압, 호흡수를 모니터링하였다. 그리고 모니터에 저장된 혈압, 맥박수, 산소포화도, 이산화탄소분압, 흡입마취제 농도를 포함한 활력징후를 PC로 전송할 수 있도록 설정하였다. 피험자의 머리에 64채널 EEG를 부착하고, BIS 모니터도 부착하였다. 100% 산소로 경비 캐놀라로 흡입을 하면서 자가진정법을 시행 한다 (그림 1). 처음에는 스케일링을 시작하지 않고 요구버튼 (그림 2)을 눌러 진정법을 시행한 후 의식이 돌아온 후 일반적인 시술과정에 따라 전악 스케일링을 시행하였다. 환자에게 자가진정법 스위치를 구두 명령에 따라 누르게 하였다. 코를 통해 산소 3 L/min을 수술 종료 때까지 투여하였다. 시술이 끝나면 피험자를 깨운 후, EEG센서, BIS 센서 및 혈압계, 심전도 등을 제거한 후 회복실로 피험자를 보내어 환자가 완전히 깨어날 때 까지 기다렸다. midazolam을 투여한 군에서는 환자가 의식을 회복한 후 flumazenil 0.5 mg을 투여하여 각성이 되도록 하였다. 환자가 완전히 각성 후 다음의 설문조사를 시행하고, 보호자 동반하에 귀가하였다.

그림 1. 뇌파 전극을 부착하고, 각 모니터를 부착한 상태



그림 2. 요구버튼과 자가진정조절 주입펌프



그림 3. 자가진정조절법하 스케일링 시술



## 5. 관찰항목 및 관찰검사방법

(1) 총 진정법 시행 시간, 환자가 요구버튼을 누른 횟수, 주입된 약제의 양

-자가조절주입 펌프에 저장된 환자유구 버튼을 누른 기록과 약제 주입 기록을 PC로 저장

(2) 진정법 시행 중 환자의 활력징후

- 환자감시장치(Solar8000, GE, USA)와 Masimo 호흡모니터링 장치로부터 시간에 따른 혈압, 맥박수, 이산화탄소 분압, 맥박산소포화도 등 자료를 5분 간격으로 pc에 저장 간격으로 저장

(3) 진정법 시행 중 환자의 의식상태와 EEG

- 헤드폰으로 약 10초 간격으로 버튼을 누르게 하여 반응이 없으면 의식이 없는 것으로 함

-bispectral index (BIS) 모니터링을 시행하고 1분 간격으로 pc에 저장

- 64 채널 EEG 장비 (actiCap, Brain Product GmbH사)의 EEG 자료

(4) 진정법 시행 중 환자의 반응

- 불안의 감소 및 증가 정도, 호흡억제, 시술 중 과도한 통증, 오심, 구토 등

(5) 진정법 시행 후 환자의 회복 및 만족도 평가

- 환자가 회복실에서의 환자 상태 평가

- 귀가 까지의 체류 시간

- 환자의 만족도를 설문지로 평가

(6) 진정법 하 스켈일링 시 시술자의 만족도 평가

- 스켈일링 시술의사에게 설문지로 평가

## Abstract

Analysis of capnogram during patient-controlled sedation  
with propofol or midazolam

Jung-Man Lee

Dental Science (Dental Anesthesiology)

The Graduate School

Seoul National University

**Objectives:** Despite being an important technique to prevent respiratory problems during sedation, capnography has some limitations in detecting respiratory depression. Thus, a more accurate capnography monitoring algorithm is needed. We analyzed capnograms obtained from the nasal cannulas of healthy volunteers during patient-controlled sedation (PCS) with propofol or midazolam.

**Methods:** This retrospective observational study was based on data from a previously registered study (KCT0001618), aimed at developing a new protocol of PCS for dental treatment, performed at Seoul National University Dental Hospital. Sixty healthy participants were randomly assigned to one of six groups, according to the drug and dose used in PCS. Digital data on the partial pressure of carbon dioxide (PCO<sub>2</sub>) before and during PCS were converted into analyzable waves. We calculated the capnographic inspiratory and expiratory times using the peak velocity of increasing and decreasing PCO<sub>2</sub>, which was confirmed



by differentiating the capnogram, respectively. We determined the ratio of these times (capnographic I:E ratio) before PCS began (before PCS) and during PCS while the participant was conscious (consciousness during PCS) or unconscious (unconsciousness during PCS). A respiratory depression event was defined by the absence of waves in the capnogram for more than 30 s or an event of peripheral oxygen saturation < 90%.

**Results:** The capnographic I:E ratio was lower ( $p < 0.001$ ) during the ‘unconsciousness during PCS’ (mean: 0.93, 95% confidence interval [CI]: 0.89 - 0.98) than it was in the ‘before PCS’ (1.10, 1.04 - 1.15) or ‘consciousness during PCS’ (1.09, 1.03 - 1.15). We observed 49 respiratory depression events in 21 participants. Capnographic I:E ratios tended to disperse immediately before a respiratory depression event compared to the normal breathing period, as evidenced by the significantly higher average standard deviations during these events (during depression:  $0.71 \pm 0.69$ , normal breathing:  $0.17 \pm 0.10$ ,  $p = 0.002$  for  $n = 21$  subjects).

**Conclusion:** Quantification analysis of capnograms could be used to improve diagnosis and prediction of respiratory depression and desaturation events and, therefore, could be a useful tool for monitoring patients during sedation.

.....

**Key Words:** Capnogram, capnographic I:E ratio, Sedation

**Student number:** 2012-30625